

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СОЛЕЙ ДІАКАМФА З МЕТФОРМІНОМ

Мерзлікін С.І.*, Горбенко Н.І.**

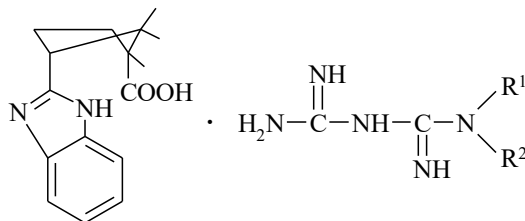
**Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

***Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського,
Харків, Україна
msi07@ukr.net*

З огляду на провідну роль інсулінорезистентності в маніфестації проявів метаболічного синдрому (МС), у тому числі цукрового діабету 2 типу, їх фармакотерапія, насамперед, має бути спрямована на підвищення чутливості тканин до дії інсуліну.

Серед препаратів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, найбільшого застосування має похідне бігуаніду метформін, який є основою сучасної схеми лікування зазначених патологічних станів та виробляється багатьма країнами під різними торгівельними назвами (Глюкофаж, Сіофор, Метфогамма та ін.). Разом із тим, метформін не у повній мірі задовольняє потреби практичної медицини для корекції й лікування проявів МС через побічні дії. Зокрема лактоацидоз є одним з найтяжчих ускладнень застосування метформіну та характеризується як невідкладний стан з високою летальністю (30-90 %), що розвивається внаслідок накопичення в організмі молочної кислоти. Для вирішення цієї проблеми існує низка різних заходів, головними з яких є: зниження побічних дій метформіну або впровадження у медичну практику нових низькотоксичних засобів, що знижують інсулінорезистентність. Останній шлях є найскладнішим через велику вартість досліджень, пов'язаних з пошуком нових БАР, фармацевтичною розробкою, доклінічними та клінічними випробування тощо. З джерел літератури відомі спроби підвищити ефективність похідних бігуанідів та знизити їх токсичність або через розробку комбінованих засобів, або шляхом одержання солей з органічними кислотами (Авторське свідоцтво СРСР № 992512). У останньому випадку авторами одержані солі похідних бігуанідів, у тому числі метформіну з 3,4,5-триметоксибензойною кислотою. Встановлено, що така сіль не поступається за ефективністю метформіну та втричі є менш токсичною речовиною (LD₅₀ метформіну становило 390 мг/кг, а солі метформіну з 3,4,5-триметоксибензойною кислотою – 974 мг/кг маси тіла тварини).

Зважаючи на наведене вище, метою наших досліджень було синтез та встановлення фармакологічних властивостей солей діакамфа з бігуанідами, зокрема з метформіном загальної формули:



У випадку метформіну R¹ та R² є метилом.

Дану речовину одержували при нагріванні спиртового розчину основи N,N-диметилбігуаніду у присутності еквімолярної кількості діакамфу. Після охолодження розчину та додавання до нього діетилового етеру одержували кристалічний осад. Дана сіль розчинна у воді, спирті та нерозчинна у діетиловому етері, хлороформі. Практичний вихід до 70%. Тпл. 199-201 °С.

¹H ЯМР (D₂O) δ 7.44 (м., 2 H, Ar); 7.06 (м., 2 H, Ar); 3.30 (тр., J = 10,0 Hz, 3-CH); 2.87 и 2.89 (с., 6 H, NMe₂); 2.60 (м., 1 H, CH); 1.87 (м., 1 H, CH); 1.33 (с., 1H, CH); 1.10 (с., 6 H, Me₂); 0.58 (с., 3 H, Me).

Дослідження гіпоглікемічної (антигіперглікемічної) дії солі діакамфа з метформіном проводили на щурах лінії Вістар з відносною інсуліновою недостатністю на моделі стрептозотоцинового діабету з одночасним введенням нікотинамідом.

Встановлено, що дана речовина в еквівалентних з метформіном дозах (75 мг/кг) у порівнянні з останнім проявляє у 1,2 рази більш виражену дію щодо здатності знижувати підвищений рівень глюкози крові.

Дослідження впливу речовин на прояви МС проведено на 20 статевозрілих щурах самцях з моделлю МС, індукованого хронічним введенням фруктози. Результати досліджень наведено у таблиці.

Таблиця

Вплив солі діакамфа з метформіном та метформіну на показники глюкозного гомеостазу у щурів з МС, ($X \pm S_x$)(n=5)

Група тварин, доза	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, ммоль/л	Коефіцієнт чутливості до інсуліну	AUC, ммоль/л/хв
Інтактний контроль	5,51±0,13	75,40±8,34	40,61±4,49	847,92±25,13
Фруктоза + плацебо	6,08±0,38 P ₁ >0,05	152,31±7,13 P ₁ <0,001	14,58±2,22 P ₁ <0,001	1403,04±109,03 P ₁ <0,001
Фруктоза + метф. (75 мг/кг)	6,00±0,31 P ₁ >0,05	120,28±14,05 P ₁ <0,001	32,91±3,94 P ₁ >0,05	1064,07±49,78 P ₁ <0,001
Фруктоза + сіль д/м (75 мг/кг)	5,33±0,62 P ₁ >0,05	116±11,89 P ₁ <0,05	41,73±2,07 P ₁ >0,05	955,56±50,87 P ₁ >0,05

Як видно з наведених у таблиці даних, сіль діакамфа з метформіном у 1,3 рази переважає метформін за показником зниження інсулінорезистентності.

При дослідженні гострої токсичності солі діакамфа з метформіном (щури, *per os*) встановлено, що LD₅₀ даної речовини становить 3000 мг/кг. При цьому, LD₅₀ метформіну дорівнює 1000 мг/кг (The Merck Index (13), 2001, Monograph № 5963, P. 1061.).

Таким чином, синтезована сіль діакамфа з метформіном у 4,5 рази переважає метформін та сіль метформіну з 3,4,5-триметоксибензойною кислотою за широтою терапевтичної дії (LD₅₀/ ED₅₀) та у 3 рази є менш токсичною речовиною.